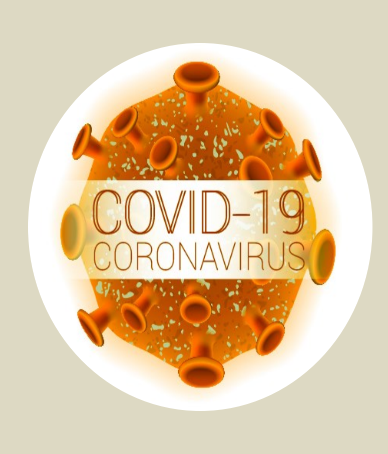
COVID-19



# لقاحات كورونا

## وأثارها الجانبية






الكاتب
سجاد محمد



2022

## المقدمة:

تعتبر اللقاحات من أعظم الإنجازات الطبية للحضارة الحديثة. حيث يعد القضاء على الجدري من أفضل الأمثلة على إن باستطاعت التطعيم القضاء على مرض مميت وإنقاذ ملايين الأرواح [1]. كما يعد الآن اللقاح السنوي المستخدم ضد الإنفلونزا امر فعال لمنع الناس من الإصابة بالأنفلونزا الموسمية. الا ان غالباً ما يستغرق تطوير لقاح تقليدي15 عاماً أو أكثر من مرحلة التصميم الأولية إلى الدراسات السريرية [1][2].

إن العديد من لقاحات COVID-19 قد دخلت في تجارب سريرية في أقل من 6 أشهر وتمت الموافقة عليها في غضون 10أشهر منذ بداية تفشي COVID-19 هذا يوضح سرعة قياسية في تاريخ تطوير اللقاحات.

تم تصميم العديد من اللقاحات المرشحة لـ COVID 19 باستخدام بروتين سبايك الخاص بــ SARS-COV-2 (بروتين s ) أو جزء منه كعامل مناعي ، وهو عامل قادر على إحداث استجابات مناعية. بروتين S هو البروتين السطحي الفيروسي الذي يرتبط بالإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE2) وهو مستقبل البروتين على سطح الخلايا البشرية الذي يتوسط دخول الفيروس في الخلايا البشرية. يتكون بروتين S ، بإجمالي 1273 من الأحماض الأمينية [3][4].

ساعدت الابحاث السابقة للقاح السارس ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية في إنشاء نماذج حيوانية مناسبة لاختبار فعالية اللقاح [5][6]. بينما بفضل تقنيات لقاحات الرنا المرسال ولقاحات النواقل حيث سمحت للباحثين بتصميم المستضد بدقة مع تجنب خطوات تنقية البروتين المعقدة وعملية تنمية الفيروس عالية الخطورة [7].

بحلول نهاية 2021 كان أكثر من 40 دولة تعمل على تطوير لقاحات ، COVID-19 وكان لدى نصف هذه البلدان على الأقل لقاح واحد أو أكثر في التجارب السريرية ، بناء ًعلى بيانات تطوير اللقاحات من منظمة الصحة العالمية [8].

## تقنية النانو وتصميم اللقاحات

الجسيمات النانوية والفيروسات متقاربة بالحجم لذلك تتمتع الجسيمات النانوية بالقدرة على دخول الخلايا وفي التالي امكانية التعبير عن المستضدات من الأحماض النووية التي يتم توصيلها (لقاحات الـmRNA والحمض النووي ) وامكانية استهداف الخلايا المناعية بشكل مباشر لتوصيل المستضدات. تستخدم العديد من تقنيات اللقاحات هذه الفوائد المباشرة عن طريق تغليف المواد الجينومية أو مستضدات البروتين /الببتيد في الجسيمات النانوية مثل الجسيمات النانوية الدهنية (LNPs).

تقوم لقاحات Moderna وPfizer/ BioNTech بتغليف mRNA الخاصة بهم داخل LNPs بينما (Oxford / Astrazeneca) و CanSino بدمج تسلسل ترميز المستضد داخل الحمض النووي [9][10] [11][12]. اما لقاح Novavax يقوم بوضع بروتينات Sالمتكونة من SARS-CoV-2على الجسيمات النانوية الخاصة بالفيروسات مثل جسيمات(VLP) .

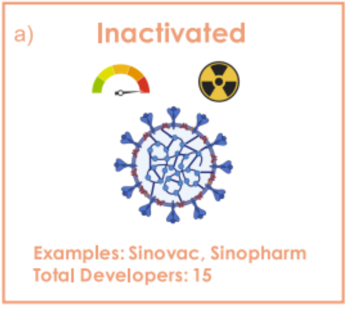
## الاستجابة المناعية لفايروس SARS-CoV

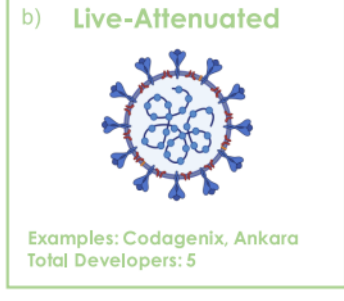
العدوى التي يسببها فيروس كورونا بشكل عام سوف تتوسط فيها الخلايا اللمفاوية التائية والتي ستصبح نشطة بمجرد التعرف على العامل الممرض الذي تقدمه الخلايا العارضة للمستضد( APC) [13]. في لحظة التنشيط سيكون هناك إنتاج لموسطات الالتهابات ( IFN-I، TNF-β، IL-1 ، IL-6 ،CCL2) و إنتاج perforin و granzyme B [14][15].

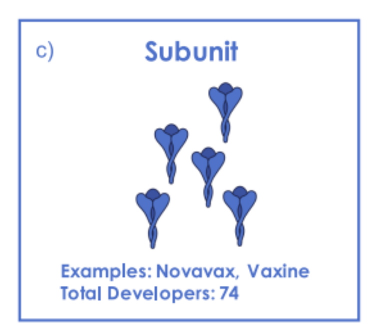
أن انخفاض الخلايا الليمفاوية في عدوى SARS-CoV هو بسبب حدوث فشلاً في تنشيطها من خلال الاستراتيجيات التي طورها الفيروس للهروب من الاستجابة المناعية على سبيل المثال قمع IFN-I مما يضعف تنشيط الخلايا العارضة للمستضد و عمليات التنشيط والتمايز والتكاثر للخلايا التائية [16].

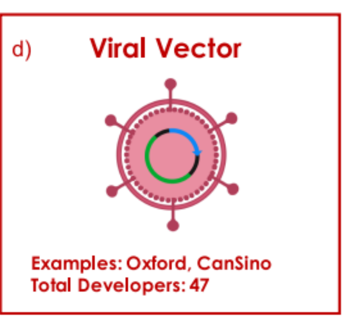
## أنواع اللقاحات المستخدمة لفايروس كورونا

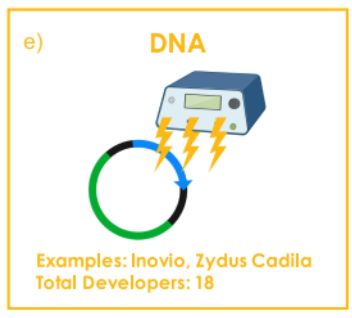
تختلف أنواع اللقاحات من لقاحات ( غير نشطة ومضعفة حيا ) او لقاحات التي حصلت مؤخراً على الموافقة السريرية (مثل لقاحات الوحدة الفرعية )لأولئك الذين لم ينتقلوا بعد إلى السريرية (mRNA وDNA و ناقلات فايروسية غير المتضاعفة والنواقل الفايروسية المتضاعفة). كما في الشكل(1)

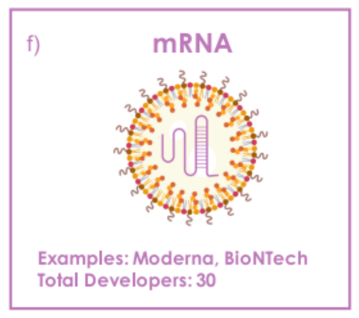



الشكل (1) يبين بعض أنواع اللقاحات

تتشابه اللقاحات المعطلة مع العامل الممرض الأصلي ولكنها لا يمكنها الاستنساخ بسبب المعالجة الكيميائية او الحرارية [17].

اللقاحات الحية المضعفة هي أشكال ضعيفة من الفيروس يمكن أن تتكاثر بطريقة محدودة غير قادرة على إحداث المرض الفعلي [18].

لقاحات الوحيدات (Subunit) تمنح الحماية المناعية باستخدام أجزاء من الفيروس [19]. عادة ما تكون لقاحات الوحيدات أقل مناعة وتتطلب مادة مساعدة لتحفيز التعرف المناعي على المستضدات في اللقاح.

## اللقاحات القائمة على الـRNA

### لقاح موديرنا / نيايد Moderna/NIAID

يحتوي لقاح موديرنا على أجزاء من الحمض النووي لفيروس سارس-كوف-2 على هيئة حمض نووي ريبوزي مرسال. والتي تحتوي بشكل أساسي على مخطط لخاصية من خصائص فيروس كورونا والتي تسمى ببروتين سبايك. عند التطعيم سيصل هذا المخطط إلى خلايا الجسم عن طريق جزيئات دهنية. أن هذه الجزيئات غير ضارة للخلايا ولا تشكل أي خطر على جسم الإنسان [20].

تنتج خلايا الجسم بعد التطعيم بناء على هذا "المخطط" (الرنا المرسال) بروتينات يستخدمها الجهاز المناعي في إنتاج أجسام مضادة لسارس-كوف-2 ولتحفيز الدفاع الخلوي ضد الخلايا المصابة بسارس-كوف-2 وتوليد استجابة مناعية. تتميز اللقاحات القائمة على الحمض النووي الريبوزي المرسال بأنه يمكن إنتاجها بوفرة خلال أسابيع قليلة. كما أنها قابلة للتعديل للاستجابة بسرعة للطفرات بفضل تركيبها الهيكلي، وبذلك يمكن للمصنعين تعديلها وفقًا للاحتياج.

### الاعراض الجانبية للقاح موديرنا

الأعراض الجانبية الأكثر شيوعا هي الألم في موقع الحقنة، والتعب، والصداع، والام العضلات، وآلام المفاصل [21]. كما في الشكل(2)



الشكل (2) قد يظهر رد فعل جلدي غير خطير بعد 7 أيام تقريبًا من الحقن بلقاح موديرنا [22].

## لقاح BioNTech/Fosun/Pfizer

وهو اللقاح المسمى BNT162 يحتوي على mRNA معدل ويتضمن الفبريتين T4 لتعزيزالاستجابة المناعية [22].

يتكوّن اللقاح من مادة وراثية تعرف باسم الحامض النووي الريبوزي المرسال المعدل بالنيوكليوسيد، تحيطها جسيمات نانوية دهنية، وتحمل المادة الوراثية مخططًا للبروتين الشائك الذي يربط سطح فيروس سارس كوف 2. بعد حقن اللقاح في ذراع الشخص تنقل الكبسولة الدهنية حمولتها إلى خلايا الجسم ويوجه الحمض النووي الريبوزي المرسال تلك الخلايا لبناء مستقبلات بروتينية على غلاف فيروس كورونا وهو ما يعلم الجهاز المناعي بشكل فعال كيفية التعرف إلى فيروس كورونا ومنع حدوث المرض [23].

## الاعراض الجانبية للقاح BioNTech/Fosun/Pfizer

تكون معظم الآثار الجانبية للقاح فايزر– بيونتك لكوفيد-19 خفيفة او متوسطة وتختفي في غضون أيام قليلة. تشبه هذه الأعراض آثار اللقاحات الأخرى وهي علامات طبيعية على أن الجسم يبني مناعة تجاه الفيروس. خلال التجارب السريرية، كانت الآثار الجانبية الشائعة التي تؤثر على 1 من كل 10 أشخاص هي: ألم وتورم في موقع الحقن، وتعب، وصداع، وآلام العضلات، وقشعريرة، وآلام المفاصل، وحمى. تكون الحمى أكثر شيوعًا بعد الجرعة الثانية [24].

## اللقاحات القائمة على الـDNA

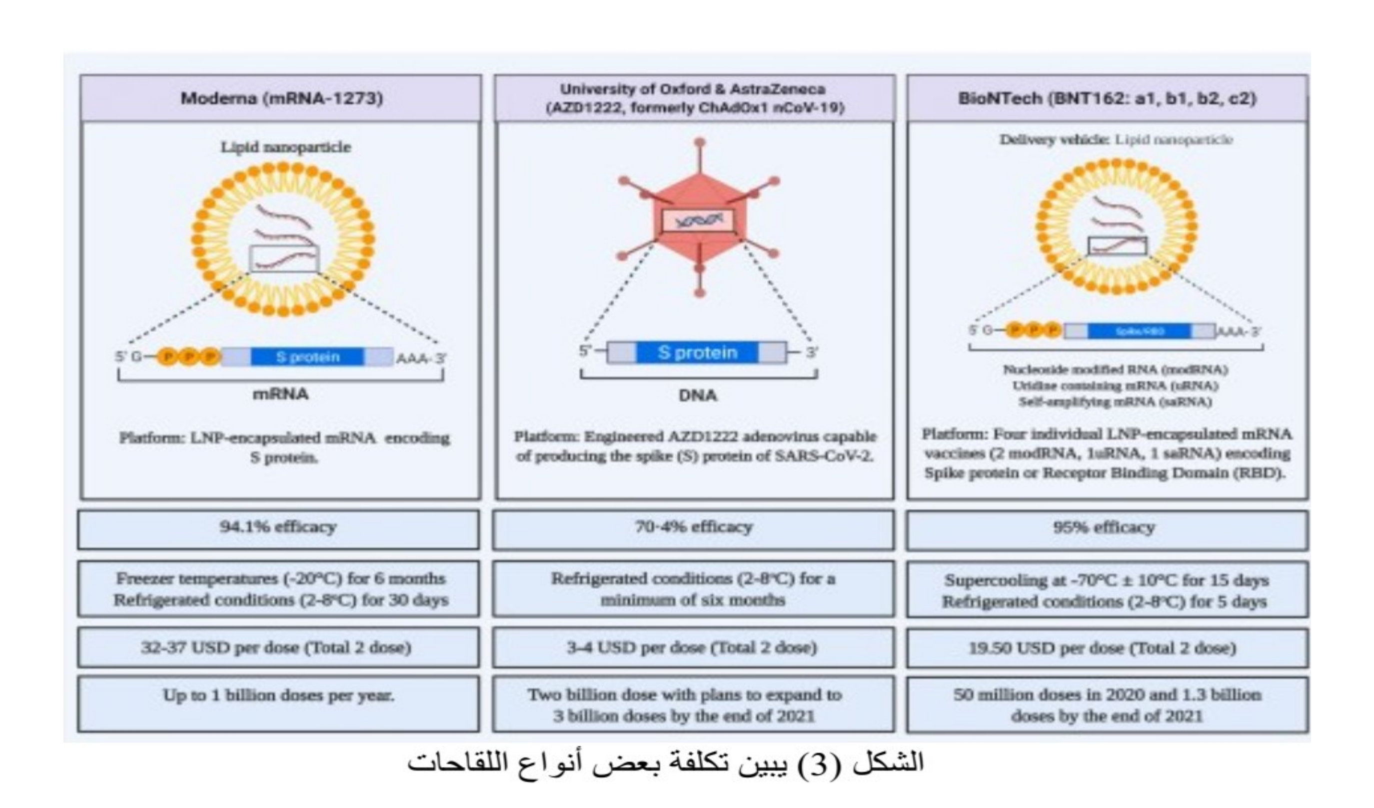
تستخدم لقاحات الـDNA البلازميد الذي يحتوي على محفز الخاص بالتعبير للثدييات وجين متحور يشفرمستضد بروتيني مثل بروتين Sفي حالة لقاحات -COVID19. من السهل إنتاجها في المختبر وتكون مستقرة جداً في درجة حرارة الغرفة مما يبسط تخزين وتوزيع هذا النوع من اللقاح وقد يكون أكثر عملية للاستخدام في المناطق الموبوءة في البلدان النامية [25].

## لقاحات ناقلات فيروسية غير مكررة

يستخدم في هذه النوع ناقلات الفيروسات المعدلة وراثياً والتي لا تستطيع التكاثر في جسم الإنسان. يتم تحقيق ذلك عادةً عن طريق حذف جين داخل الناقل يشفر بروتيناً هيكلياً فيروسياً وبالتالي يمنع تجمع الفيروس في خلية مصابة. يتطلب تجميع ناقل اللقاح توفير البروتين الهيكلي المفقود من خلال استخدام فيروس مساعد أو خلية مضيفة معدلة وراثيا [26].

## لقاح استرازينيكا / جامعة أكسفورد

وهو من لقاحات النواقل الفايروسية غير المتضاعفة (الفايروسات الغدية) وله فعالية تقدر بمتوسط 70.4٪ [27]. في حين تم تقدير لقاح mRNA المرشح الذي طورته شركة Pfizer / BioNTech بنسبة 95 ٪ [28]. يمتلك لقاح استرازينكا على نفس الفعالية المناعية لجميع الفئات العمرية خصوصا بعد اخذ الجرعة المعززة [29]. استخدمت تقنية غير مكلفة في انتاج لقاح كورونا استرازينكا وتعتبر الأقل تكلفة من بين باقي اللقاحات حيث بلغت تكلفة انتاج اللقاح 4 دولار [30]. لاحظ الشكل (3)




الشكل (3) يبين تكلفة بعض أنواع اللقاحات

## اللقاحات المعطلة (inactivated vaccine)

اللقاح المعطل هو لقاح يتكون من جزيئات فيروسية أو بكتيريا أو غيرها من مسببات الأمراض والتي يتم تنميتها في مزرعة ثم يتم قتلها لتدمير قدرتها على إنتاج المرض. تُزرع مسببات الأمراض في اللقاحات المعطلة في ظل ظروف خاضعة للرقابة وتُقتل كوسيلة لتقليل العدوى وبالتالي تمنع العدوى من اللقاح [31].

مسببات الأمراض المعطلة تميل إلى إنتاج استجابة أضعف من قبل الجهاز المناعي مقارنة بمسببات الأمراض الحية لذالك فقد تكون هناك حاجة إلى مواد مساعدة مناعية وحقن متعددة "معززة" في بعض اللقاحات لتوفير استجابة مناعية فعالة ضد العامل الممرض [32].

## لقاح Sinovac-CoronaVac ضد COVID-19

عبارة عن لقاح مبني على خلايا الفيروس يحتوي على هيدروكسيد الألومنيوم كعامل مساعد وعلى بيتا بروبيولاكتون (β-propiolactone-inactivated) مادة كيميائية مثبطة ويعتمد على اساس سلالة CZ02 تم عزل هذه السلالة من SARS-CoV-2 من القصبات الهوائية لمريض في المستشفى [33].

يتكون منتج اللقاح النهائي في كل جرعة (0.5 مل) على 3 ميكروغرام من فيروس SARS-CoV-2 المعطل. اما الوسط فيحتوي على هيدروكسيد الألومنيوم ، فوسفات الصوديوم احادي الهيدروجين ، فوسفات الصوديوم ثنائي الهيدروجين ، كلوريد الصوديوم وماء من اجل عملية الحقن [34].

## لقاحات لفايروس كورونا غير شائعة

لقاح QazCovid-in (لقاح كازخستان)

تم اثبات أن لقاح QazCovid-in آمن مع فعالية وقائية كافية ضد COVID-19 الناجم عن فيروس SARS-CoV-2 في الهامستر السوري. أدت الحماية المناعية الناتجة عن التطعيم بلقاح QazCovid-in إلى منع تكاثر الفيروس البري المتماثل في جسم الهامستر المحصن وخفض الالتهاب الرئوي وضمن بقاء الحيوان بنسبة 100٪. بناءً على النتائج التي تم الحصول عليها تمت الموافقة على اللقاح المرشح للتجارب البشرية وهو حاليًا في المرحلة النهائية من التجارب السريرية للمرحلة الثالثة على المتطوعين [35].

لقاح EpiVacCorona (لقاح روسي)

هو لقاح مبني على الببتيد ضد COVID-19 طوره مركز VECTOR لعلم الفيروسات. وهو يتألف من ثلاثة ببتيدات مركبة كيميائيًا (أجزاء قصيرة من بروتين سبايك فيروسي) مرتبطة ببروتين ناقل كبير. تم إطلاق المرحلة الثالثة من التجربة السريرية والتي يجب أن تظهر ما إذا كان اللقاح قادرا على حماية الأشخاص من COVID-19 أم لا في نوفمبر 2020 بمشاركة أكثر من ثلاثة آلاف مشارك.

لقاح Abdala

هو لقاح COVID-19 الذي تم تطويره في مركز الهندسة الوراثية والتكنولوجيا الحيوية في كوبا. وهو لقاح بروتيني يحتوي على بروتينات مشتقة من COVID والتي تؤدي إلى استجابة مناعية.

لقاح CoviVac

هو لقاح مضاد لفيروس COVID-19 تم تطويره بواسطة مركز Chumakov وهو معهد تابع لأكاديمية العلوم الروسية. تمت الموافقة على استخدامه في روسيا في فبراير سنة 2021.

لقاح COVIran Barakat

هو لقاح COVID-19 تم تطويره في إيران وهو لقاح يعتمد على الفيروسات المعطلة. سمحت السلطات الإيرانية باستخدامه في حالات الطوارئ. وهذا يجعله أول لقاح تم تطويره محليًا لـ COVID-19 يتم اعتماده للاستخدام في حالات الطوارئ في الشرق الأوسط.

لقاح Covaxin

هو لقاح COVID-19 القائم على الفيروسات المعطلة والذي طورته Bharat Biotech بالتعاون مع المجلس الهندي للبحوث الطبية - المعهد الوطني لعلم الفيروسات.

لقاح Minhai COVID-19 vaccine

هو لقاح مرشح ضد مرض فيروس كورونا تعمل شركة بكين مينهاي للتكنولوجيا الحيوية المحدودة في الصين على تطويره وإنتاجه بتقنية اللقاحات الخاملة وهو مخصص للإعطاء عن طريق الحقن العضلي.

## متطلبات تكوين اللقاحات الجيدة

تمثل اللقاحات إحدى أقوى الادوات للوقاية من الأمراض وأكثرها فعالية من حيث التكلفة. أدت برامج التطعيم الناجحة إلى تخفيضات ملحوظة في الامراض وبالتالي انخفاض في اعداد الوفيات.

يعتمد تطوير اللقاح على أساس فهم آليات عمل مسببات الامراض والاستجابة المناعية في البشر. من خلال هذه المعرفة ومع فهم هيكل ووظيفة المستضدات الوقائية فانه يمكن انتاج لقاحات بطرق تسمح بمزيد من السيطرة على خصائصها البيولوجية والتي تؤدي الى اقل ما يمكن من الاثار الجانبية [36]. يحتوي اللقاح المثالي على ما يلي من الخصائص:

1- ان يؤدي الى تكوين مناعة جيدة في كل الأفراد من هم في سن مبكرة او غيرهم والقدرة على تحفيز استجابة مناعية مناسبة طويلة الأمد.
2- طريقة استخدامه يجب ان تكون سهلة ومناسبة.
3- ان لاتوجد اثار جانبية مبكرة او متاخرة.
4- ان لا توجد آثار قوية للمرض.
5- ان يكون مستقر أي سيحافظ على فاعليتة تحت معظم الظروف البيئية.
6- ان يكون انتاجة ذو سعر معقول.

لايوجد لقاح الى حد الان يحتوي على هذه الخصائص مجتمعة في افضل الأحوال يحتوي على احد او بعض هذه الخصائص [36].

# References


1- Center for Disease Control, History of Smallpox. https://www. cdc.gov/smallpox/history/history.html.
2- Vaccines & Immunizations. https://www.cdc.gov/vaccines/.
3- Huang, Yuan, et al. "Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19." Acta Pharmacologica Sinica 41.9 (2020): 1141-1149.
4- Xia, Shuai, et al. "Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein." Cellular & molecular immunology 17.7 (2020): 765-767.
5- See, Raymond H., et al. "Comparative evaluation of two severe acute respiratory syndrome (SARS) vaccine candidates in mice challenged with SARS coronavirus." Journal of general virology 87.3 (2006): 641-650.
6- Zhao, Jincun, et al. "Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome." Proceedings of the National Academy of Sciences 111.13 (2014): 4970-4975.
7- Pardi, Norbert, et al. "mRNA vaccines—a new era in vaccinology." Nature reviews Drug discovery 17.4 (2018): 261-279.
8- Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.
9- Jackson, Lisa A., et al. "An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report." *New England Journal of Medicine* (2020).
10- Mulligan, M. J., et al. "Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: interim report. medRxiv 2020." *Google Scholar*.
11- Zhu, Feng-Cai, et al. "Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial." *The Lancet* 396.10249 (2020): 479-488.
12- Folegatti, Pedro M., et al. "Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial." *The Lancet* 396.10249 (2020): 467-478.
13- Li, Geng, et al. "Coronavirus infections and immune responses." *Journal of medical virology* 92.4 (2020): 424-432.
14- Channappanavar, Rudragouda, Jincun Zhao, and Stanley Perlman. "T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses." *Immunologic research* 59.1 (2014): 118-128.
15- Li, X., et al. "Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharmaceut Anals." (2020).
16- Teijaro, John R. "Type I interferons in viral control and immune regulation." *Current opinion in virology* 16 (2016): 31-40.
17- Delrue, Iris, et al. "Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges." *Expert review of vaccines* 11.6 (2012): 695-719.
18- Pulendran, Bali, and Rafi Ahmed. "Immunological mechanisms of vaccination." *Nature immunology* 12.6 (2011): 509-517.
19- Vartak, Abhishek, and Steven J. Sucheck. "Recent advances in subunit vaccine carriers." *Vaccines* 4.2 (2016): 12.
20- Triggle, C. R., et al. "COVID-19: learning from lessons to guide treatment and prevention interventions. mSphere 2020; 5 (3): e00317− 20." *Google Scholar*| *Crossref*| *Medline* (2020).
21- World Health Organization. *Background document on the mRNA-1273 vaccine ( Moderna) against COVID-19: background document to the WHO Interim recommendations for use of the mRNA-1273 vaccine ( Moderna), 3 February 2021*. No. WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/mRNA-1273/background/2021.1. World Health Organization, 2021.

22- *Weise E (7 April 2021).* "COVID-19 toes, Moderna arm, all-body rash: Vaccines can cause skin reactions but aren't dangerous, study says". *USA Today.* Archived *from the original on 10 January 2022.*
23- Walsh, Edward E., et al. "Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates." *New England Journal of Medicine* 383.25 (2020): 2439-2450.
24- Evans, Stephen JW, and Nicholas P. Jewell. "Vaccine effectiveness studies in the field." *New England Journal of Medicine* 385.7 (2021): 650-651.
25- Ingolotti, Mariana, et al. "DNA vaccines for targeting bacterial infections." *Expert review of vaccines* 9.7 (2010): 747-763.
26- Li, Yingzhu, et al. "A comprehensive review of the global efforts on COVID-19 vaccine development." *ACS Central Science* 7.4 (2021): 512-533.
27- Voysey, Merryn, et al. "Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK." *The Lancet* 397.10269 (2021): 99-111.
28- MJ, Esparza Olcina, and B. Juanes de Toledo. "Pfizer-BioNTech, la primera vacuna ARNm contra la COVID-19, parece segura y eficaz."
29- Ramasamy, Maheshi N., et al. "Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial." *The Lancet* 396.10267 (2020): 1979-1993.
30- Ries, J. "How much will it cost to get a COVID-19 vaccine? Healthline." (2020).
31- Petrovsky, Nikolai, and Julio César Aguilar. "Vaccine adjuvants: current state and future trends." *Immunology and cell biology* 82.5 (2004): 488-496.
32- World Health Organization. *WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-ninth report*. Vol. 1016. World Health Organization, 2019.
33- Gao, Q., L. Bao, and H. Mao. "Development of an inactivated vaccine candidate for." *SARS-CoV-2. Science (80-)* (2020).
34- World Health Organization. *Background document on the inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac, 24 May 2021*. No. WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/Sinovac-CoronaVac/background/2021.1. World Health Organization, 2021.
35- Zhugunissov, Kuandyk, et al. "Development of the Inactivated QazCovid-in Vaccine: Protective Efficacy of the Vaccine in Syrian Hamsters." *Frontiers in microbiology* (2021): 2765.
36- Dorner, Friedrich, and P. Noel Barrett. "Vaccine technology: looking to the future." *Annals of medicine* 31.1 (1999): 51-60.